

Best Available Copy**LONG-ACTING CEPHALEXIN TABLET**

Patent number: JP57165392
Publication date: 1982-10-12
Inventor: HASEGAWA MASAKI; MORI MUTSUHIRO
Applicant: TOYO JOZO KK
Classification:
- International: C07D501/00; C07D501/00; (IPC1-7): C07D501/00
- european:
Application number: JP19810052117 19810406
Priority number(s): JP19810052117 19810406

Report a data error here

Abstract of JP57165392

PURPOSE: To prepare a high quality long-acting cephalixin tablet having extremely easily controllable rate of cephalixin dissolution, by compounding cephalixin with oils and fats.

CONSTITUTION: Cephalixin is mixed with $\geq 10\%$ W/W oils and fats (e.g. higher fatty acid, higher alcohol, alcohol ester, etc.) and with a vehicle such as microcrystalline cellulose and a lubricant such as magnesium stearate, and the mixture is pressed, formed to granules passing through a 20 mesh sieve, and subjected to the slug-forming process to obtain a high-quality long-acting tablet. The rate of dissolution of cephalixin can be controlled by selecting the kind of the oils and fats and the number of the times of the slug formation process. The disintegrable slow-acting preparation thus obtained can release the contained cephalixin entirely, and has higher bioavailability than the conventional delayed dissolution tablet. The preparation can contain 500mg titer in 1-2 tablets, and it is unnecessary to make in the form of a particular cored tablet.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—165392

⑨ Int. Cl.³
C 07 D 501/00

識別記号

庁内整理番号
7169—4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)10月12日

発明の数 3
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑭ 持続性セファレキシシン錠

⑯ 発明者 森睦博

静岡県田方郡大仁町三福632の
1

⑰ 特 願 昭56—52117

⑱ 出 願 昭56(1981)4月6日

⑰ 出 願 人 東洋醸造株式会社

⑲ 発 明 者 長谷川正樹
静岡県田方郡修善寺町牧之郷23
0の16静岡県田方郡大仁町三福632の
1

明 細 書

1. 発明の名称

持続性セファレキシシン錠

2. 特許請求の範囲

(1) セファレキシシンおよび油脂類を含有してなる
持続性セファレキシシン錠。(2) セファレキシシンに対して10%_w以上の油脂
類を含有してなる特許請求の範囲第1項記載のセ
ファレキシシン錠。(3) 油脂類が、高級脂肪酸、高級アルコールまた
はアルコールエステルである特許請求の範囲第1
項または第2項記載のセファレキシシン錠。(4) 持続性セファレキシシン錠において、セファレ
キシシンの溶出速度を油脂類にて制御することを特
徴とする方法。(5) 油脂類が、セファレキシシンに対して10%_w
以上である特許請求の範囲第4項記載の方法。(6) 油脂類が、高級脂肪酸、高級アルコールまた
はアルコールエステルである特許請求の範囲第4
項または第5項記載の方法。(7) 持続性セファレキシシン錠において、少なくと
もセファレキシシンと油脂類を含有する圧縮成形物
を1以上スラッグ成形することを特徴とする持続
性セファレキシシン錠の製造法。(8) 油脂類が、セファレキシシンに対して10%_w
以上である特許請求の範囲第7項記載の製造法。(9) 油脂類が、高級脂肪酸、高級アルコールまた
はアルコールエステルである特許請求の範囲第7
項または第8項記載の製造法。(10) 油脂類がセファレキシシンに対して2.5%_w以
上において1回スラッグ成形する特許請求の範囲
第7項ないし第9項いずれかの項記載の製造法。(11) 油脂類がセファレキシシンに対して1.5~2.0
%_wにおいて2回スラッグ成形する特許請求の範
囲第7項ないし第9項いずれかの項記載の製造法
。(12) 油脂類がセファレキシシンに対して1.0~1.5
%_wにおいて2ないし3回スラッグ成形する特許
請求の範囲第7項ないし第9項いずれかの項記載
の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は持続性セファレキシン錠に関する。

従来より抗生物質セファレキシンは、経口用や坐剤用製剤として用いられており、またその経口用製剤に関してはセファレキシンの速やかな吸収、排泄のために持続性製剤が製剤化されている。

この持続性セファレキシン製剤としては、速溶性セファレキシン顆粒と溶出pHが5.5～6.5の腸溶性ポリマーにて被覆した腸溶性セファレキシン顆粒とを有する製剤（特公昭55-47611号）、径5～8mmの界面活性剤含有セファレキシンの核錠をpH5付近にて溶解する腸溶性ポリマーにて被覆してなる腸溶性核錠に、速溶部としてのセファレキシンを被覆してなる有核錠（特開昭54-126722号）や、セファレキシンおよび硬化油を含有して粒をエチルセルロースにて被覆した徐放性粒と速溶性セファレキシン粒とを有する粒剤（特開昭55-45601号）が知られている。

ところが一般に服用のし易さからみて、顆粒や

剤表面から内部に通じる毛細管を伝つて浸透し、その液によつて主薬が徐々に溶解され、長時間にわたつて主薬の溶出をなすものであるが、この場合錠剤は崩壊しないで、そのまま残ることが多く、一般に消化管吸収部位を通過するに要する時間内に全量が溶出されないで排泄されてしまう欠点があつた。このことは、イン・ビトロ溶出試験で、5時間以後に60～80%の溶出率で平衡状態に達するメレリルR錠の例から推察される（医薬品の品質試験の実際、第135頁）。またマトリックス・タイプにおいては、マトリックス物質の使用量は主薬に比べて多く必要とする欠点があつた。

本発明者らは、持続性セファレキシン製剤の良好な剤形開発に当つて、特異的な有核錠となすことなく、かつ例えば500mg力価投与の際に1～2錠となる錠剤に関して種々研究した結果、セファレキシんに、高級脂肪酸、高級アルコール、植物油やワックス類などの油脂類の一種以上を添加し、必要に応じて微結晶セルロース、乳糖、L-

粒剤などでは嵩が大きいとの欠点があり、剤形として必ずしも好適なものではなく、そのため錠剤の形態が望まれるものであつた。しかしながらセファレキシンの錠剤に関しては、セファレキシン自体の酸性条件下にての溶解性の良好との性質により、特に胃酸の強さ、エンブティー・タイムの長さなどの個体差による影響が大きいものであつた。そのため前記セファレキシンの有核錠に関しては、界面活性剤の使用および核錠の径の限定により、個体差による影響の少ない良好な錠剤としたものであつたが、しかしこの有核錠においては1錠当りのセファレキシン含有量が少なく、例えば500mg力価投与の場合には3錠投与となり、投与すべき錠剤数が多くなり、また有核錠製造における打錠機が高価であり、さらにオフセンター、速溶部と核錠との結着性、過荷重による核錠の破損などの技術上の許容範囲が極めて小さいことであつた。さらに一般に溶出遅延型の錠剤としてはマトリックス・タイプやスパンタプ・タイプなどが挙げられるが、これらの錠剤では、体液が錠

ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊および成形性の優れた賦形剤やステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤などを加えて圧縮成形して顆粒状物となし、次いでこれを打錠してスラッグ錠を得、さらに破砕して顆粒状物となした後再打錠する複数回の打錠を行なつて、セファレキシンおよび油脂類を含有してなるセファレキシン錠を得たところ、この錠剤は1～2錠にて500mg力価の含有量となし得るもので、かつスラッグ成形の回数と用いる油脂類の添加量の調整によりセファレキシンの溶出速度が極めて簡単に制御できる良好な錠剤であり、セファレキシンの主薬の使用量が多くても充分その効果を奏するもので、さらにこの錠剤は投与後主薬たるセファレキシンの溶出が制御されつつ全部溶出される崩壊遅延型製剤と認められ、従来の溶出遅延型錠剤に比べて高いバイオアベイラビリティが得られる良好な錠剤であることを知つた。

本発明は、上記の知見に基いて完成されたもので、セファレキシンの良好な持続性錠剤を提供す

ることを目的とするものである。

持
まず本発明の持続性セフアレキシシ錠を得るに
当つて用いられる油脂類としては、例えば高級脂
肪酸、高級アルコールやアルコールエステルが萃
られ、油脂類の安定性からみて、それらの飽和化
合物、水素添加物が好ましい。またその高級脂肪
酸としては、一般に炭素数10以上の水不溶性の
高級脂肪酸で、好ましくは飽和直鎖脂肪酸、例え
ばカプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パル
ミチン酸、ステアリン酸やアラキシン酸などが萃
られる。高級アルコールとしては炭素数6以上の
水不溶性の高級アルコールで、好ましくは飽和
高級アルコール、例えばn-ヘキシルアルコール、
n-ヘプタールアルコール、n-オクタールアルコー
ル、n-ノニールアルコール、n-ドデシルアルコー
ル、n-テトラデシルアルコール、n-ヘキサ
デシルアルコール、n-オクタデシルアルコール
、n-エイコシルアルコール、n-ヘキサコシ^ルアル
コールなどが萃られる。またアルコールエステ
ルとしては、高級一価アルコールの脂肪酸エステ

以上を混合して用いてもよい。

次いで本発明を実施するに当つて例示すれば、
まず粉碎したセフアレキシシに油脂類を添加し、
さらにこれに微結晶セルロース、乳糖やレーヒド
ロキシプロピルセルロースなどの賦形剤や、ステ
アリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム
やタルクなどの滑沢剤を加えて圧縮成形する。こ
の際用いる油脂類としては、セフアレキシシに対
して10%以上使用すればよく、また圧縮成形
としては通常乾式ローラーにて行ない、次いでこ
れを20メッシュ^径篩を通過する顆粒状物とする
。さらにこの顆粒状物に滑沢剤を加えて、例えば
ロータリー打錠機にて打錠してスラッグ成形して
錠剤となす。この錠剤は、さらに、スピードミル
等を用いて破碎し、約20メッシュ^径篩を通過す
る顆粒状物となし、これを1以上行ない、次いで
打錠機にて錠剤となす。

このようにして得られた錠剤において、例えば
1錠当り250mg力価のセフアレキシシ含量の径
約1mmの錠剤とすることが好ましく、またこの

ルやエチレングリコール、プロピレングリコール
、グリセリン、ポリエチレングリコールなどの二
価または三価などの多価アルコールの脂肪酸エス
テルが萃られ、またその高級一価アルコールとし
ては上記の飽和高级アルコールが好例として萃ら
れるもので、また脂肪酸としては、前記の高級飽
和脂肪酸が好例として萃られる。さらにこのアル
コールエステルとして、一価または二価アルコー
ルとのエステルであるワックスや三価アルコール
とのエステルである油脂などを用いてもよく、例
えばカルナウバロウ、綿ロウ、ミツロウ、羊毛ロ
ウ、鯨ロウやパラフィンロウ、ワセリンなどのワ
ックスやゴマ油、ダイズ油、ナタネ油、オリーブ
油、ヤシ油、ツバキ油、ラッカセイ油、綿実油、
ヒマシ油、カカオ脂、ラウリン脂、木ロウ、牛
脂、豚脂、鯨脂などの油脂、好ましくはこれらの
ワックスや油脂の水素添加物、例えばヒマシ油の
硬化油であるラブリワックス（フロイント産業社
製）やナタネ油の硬化油であるT P-9（日本油
脂社製）などが萃られ、またこれらの油脂類は2

錠剤は、ザートリウス(sartorius)法（医薬品
の品質試験の実際、医薬ジャーナル社、1978年
第134頁記載の試験液を用いたザートリウス溶
出試験で6時間以上にて80~100%のセフ
アレキシシが溶出される良好な持続性セフアレキ
シ錠であつた。またこの持続性セフアレキシシ
錠においては、用いる油脂類により良好にセフア
レキシシの溶出速度を制御し得るもので、さらに
そのために油脂類とスラッグ成形回数との相関関
係、例えばセフアレキシシに対して油脂類が25
%以上使用の場合にはスラッグ成形回数1回、
油脂類が15~20%使用の場合にはスラッグ
成形回数2回、油脂類が10~15%使用の場
合にはスラッグ成形回数2~3回との条件により
容易に良好な持続性セフアレキシシ錠が製造し得
るものであつた。

次いで、後記第1表に示す各組成のセフアレキ
シ錠（第1表の各組成にて示されるa~fの
錠剤、1錠当りセフアレキシシ250mg力価含有
）を得、その錠剤よりのセフアレキシシの溶出時

間、溶出率を測定した。

また測定における各セファレキシン錠の製造法としては、セファレキシンを粉碎後、これにラブリワックス 100 (水素添加ヒマシ油：フロイント産業社製)、アビセル (微結晶セルロース：旭化成工業社製)、ステアリン酸マグネシウム (第 1 表記載の使用量の半量を使用) を加えて乾式ローラー (ダイケンエンジニアリング社製) で圧縮成形し、次いでこの 20 メッシュ篩過した顆粒状物に残りの半量のステアリン酸マグネシウムを加えてロータリー打錠機 (菊水 R T F-9-2) により径 10 mm のスラッグ錠を得る。次いでこのスラッグ錠をスピードミル (岡田綱工社製) にて破碎後 20 メッシュ篩過し、これを原料としてロータリー打錠機により径 11 mm の普通 R 型の錠剤を得た (スラッグ成形回数 1 回)。また同様にスラッグ成形回数 2 回、3 回、4 回行なつた各々の錠剤を得た。

これらの各錠剤について、ザートリウス溶出時間 (セファレキシンの 100% 溶出に要する時間

)、および U S P 溶出試験法変法 (H. Schneider, O. H. Nightingale etc., J. Pharm. Sci., 67, 1620 (1978) 記載の H. Schneider らの試験条件のうち、さらに改良を加えて最初の 1 時間での試験液を日局第 1 液 (pH 1.2) とした) による 1 時間溶出におけるセファレキシンの溶出率 (以下、U S P 溶出率と略す) を測定した。

その結果、第 1 表に示す通りで、油脂類の使用量はセファレキシンに対して 10%_w 以上であればセファレキシンの良好な溶出を示すもので、またセファレキシンに対して 25%_w 以上の油脂類の使用の場合にはスラッグ成形回数 1 回にて良好な溶出を示し、15~20%_w の油脂類の使用の場合にはスラッグ成形回数 2 回にて良好な溶出を示し、10%_w の油脂類の使用の場合にはスラッグ成形回数 3 回にて良好な溶出を示すもので、それに対し、例えば 5%_w の油脂類の使用の場合ではスラッグ成形回数 4 回においてもザートリウス溶出時間が 47 時間であり、目的とするセファレキシンの溶出を制御してなるものではなく、目的

とする持続性セファレキシン錠となし得ないものであつた。

率

なお U S P 溶出液におけるセファレキシンの溶出率についてみれば、70% 以上では溶出速度が速すぎるもので持続効果が乏しく、また 30% 以下では血中濃度が低下するもので、好ましい持続効果を奏するには 50% 近辺、例えば 30~65% 程度と認められるものである。

第 1 表

組 成 底		a	b	c	d	e	f	
成 分	セファレキシシ (mg)	267.4	267.4	267.4	267.4	267.4	267.4	
	ラブリ ワックス 10/1	13.37	26.74	40.11	53.48	66.85	80.22	
	セファレキシシ に対する比率 (%)	5.0	10.0	15.0	20.0	25.0	30.0	
	全錠に対する 比率 (%)	3.9	7.75	11.6	15.5	18.6	21.1	
分	アピセル (mg)	60.78	47.41	34.04	20.67	22.15	28.58	
	ステアリン酸マグネシウム (mg)	3.45	3.45	3.45	3.45	3.60	3.80	
1 錠の総重量 (mg)		345.00	345.00	345.00	345.00	360.00	380.00	
ス ラ グ 成 形 回 数	1 回	厚み (mm)	4.54	4.54	4.50	4.50	4.80	5.12
		ザートリウス溶出時間 (hr)	3.7	4.5	6.4	6.1	6.7	6.6
		USP 溶出率 (%)	91.3	82.4	80.9	70.0	68.0	71.2
	2 回	厚み (mm)	4.45	4.50	4.44	4.35	4.65	4.90
		ザートリウス溶出時間 (hr)	4.2	6.4	7.3	8.2	10.4	11.4
		USP 溶出率 (%)	90.3	68.4	65.2	51.2	39.5	31.3
	3 回	厚み (mm)	4.40	4.34	4.38	4.25	4.52	4.85
		ザートリウス溶出時間 (hr)	4.8	6.5	7.9	9.5	11.2	12.4
		USP 溶出率 (%)	84.8	64.1	47.7	47.3	30.7	30.4
	4 回	厚み (mm)	4.42	—	—	—	—	—
		ザートリウス溶出時間 (hr)	4.7					
		USP 溶出率 (%)	85.3					
備 考		4 回のスラッグ 成形においても 不良である。	2~3 回のスラ ッグ成形が好ま しい。	2 回のスラッグ 成形が好ましい 。	2 回のスラッグ 成形が好ましい 。	1 回のスラッグ 成形が好ましい 。	1 回のスラッグ 成形が好ましい 。	

さらに、第 1 表に示す各組成 (a~f) について 2 回スラッグ成形して得られた錠剤 (2 錠: 500 mg 力価) を、ヒトに食後 100 ml の水とともに投与し、その血中濃度を測定した。

その結果、第 1 図に示す通りで、図中、◎...◎は対照としてのセファレキシシンの血中濃度 (1 錠 250 mg 力価のシンクル錠 × 2 錠)、◇...◇は a-2 (2 回スラッグ成形を意味するための番号) の血中濃度、△-△は b-2 の血中濃度、○-○は c-2 の血中濃度、×-×は d-2 の血中濃度、□-□は e-2 の血中濃度、▽-▽は f-2 の血中濃度を示すもので、その血中濃度測定の結果からみて、a~f の各錠は対照に比べて持続効果を示しているものの、a-2, b-2 では多少不十分な持続効果と認められ、c-2, d-2, e-2, f-2 はいずれも良好な持続効果が認められた持続性セファレキシシ錠であつた。

さらにまた上記の各錠剤における尿中回収率 (12 時間) を測定した結果、対照では 91.3%、a-2 では 90.5%、b-2 では 88.7%、c-

2 では 90.2%、d-2 では 89.1%、e-2 では 85.3%、f-2 では 80.4% であり、f-2 の錠剤においては尿中回収率がやや低いものであつた。

以上の結果より、油脂類の使用はセファレキシシに対して 10% 以上であることが認められ、特に好ましくは 15~25% 程度の使用量である。また特に好ましい持続性錠剤としては、ザートリウス溶出時間が 7~8.5 時間で、USP 溶出率が約 40~65% であるセファレキシシの溶出速度を制御したものである。

また前記第 1 図の d 組成 (セファレキシシに対して 20% 油脂類の使用) に示すラブリワックス 10/1 の代りに、高級脂肪酸としてステアリン酸、パルミチン酸を用い、また高級アルコールとして n-オクタデシアルコール、n-ヘキサデシアルコールを用い、アルコールエステルとしてグリセリンモノステアレート、ミツロウを用いて、2 回スラッグ形成し、以下同様に行なつて各セファレキシシ錠を得、そのザートリウス溶出

時間、USP溶出率を測定した。

その結果、第2表に示す通りで、各々、ザートリウス溶出時間は7.5~8.5時間で、かつUSP溶出率も45~55%であり、良好な持続効果を示す持続性セファレキシン錠であつた。

第2表

油 脂 類	厚 み (mm)	ザートリウス溶 出時間(hr)	USP 溶出率 (%)
ステアリン酸	4.33	8.0	50.4
パルミチン酸	4.35	7.8	52.2
n-オクタデシノール	4.41	8.3	52.3
n-ヘキサデシノール	4.40	8.2	51.5
グリセリンモノステアレート	4.38	8.1	52.8
ミセロウ	4.37	7.7	53.6

さらに、セファレキシン267.4mg、ラブリワックス101の53.48%、ステアリン酸マグネシウム3.45%の組成に基いて、2回スラッグ成形してセファレキシン錠（1錠324.33mg）を得た。本品の8時間後のザートリウス溶出率は81.9%、10時間で81.4%、12時間で83.1

実施例1

セファレキシン（セファレキシン・一水和物、930mg力価/9）534.8gを粉碎後、106.96gのラブリワックス101、アビスル41.34g、ステアリン酸マグネシウム1.15gを加えて乾式ローラーで圧縮成形し、さらにこの20メッシュ篩過した顆粒状物にステアリン酸マグネシウム1.15gを加えてロータリー打錠機により径10mm、重量280mgのスラッグ錠を得た。次いでこのスラッグ錠をスピードミルにて破碎後20メッシュ篩過し、さらにこれをロータリー打錠機によりスラッグ錠となし、次いでこれをスピードミルにて破碎し、20メッシュ篩過し、これを原料としてロータリー打錠機により径10mm普通R型の持続性セファレキシン錠を得た。

実施例2

実施例1のラブリワックスの代りに、ステアリン酸を用い、以下実施例1と同様にして持続性セファレキシン錠を得た。

であり、8時間で溶出が平衡に達したものの、8時間値の際に錠剤は2分されたものであつた。またそのUSP溶出率は53.4%であつた。またセファレキシン267.4mg、ステアリン酸53.48mg、ステアリン酸マグネシウム3.45%の組成に基いて、2回スラッグ成形してセファレキシン錠（1錠324.33mg）を得、そのザートリウス溶出率は8時間後にて84.5%、10時間後にて82.4%、12時間後（この際、錠剤は2分された）83.1%であり、USP溶出率は44.9%であつて、8時間後にはセファレキシンの溶出が平衡に達したものであつた。これらは錠剤の形状が二分された点を除けば、崩壊しない遅延型錠といえるものである。

以上の通り、本発明は良好な持続性セファレキシン錠を得ることを目的とするもので、以下本発明の実施例を挙げて具体的に述べるが、本発明はこれらによつて何んら限定されるものではない。

実施例3

実施例1のラブリワックスの代りにn-オクタデシノールを用い、以下実施例1と同様にして持続性セファレキシン錠を得た。

実施例4

実施例1のラブリワックスの代りに、グリセリンモノステアレートを用い、以下実施例1と同様にして持続性セファレキシン錠を得た。

実施例5

実施例1のアビスルの代りにL-ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学社製）を用い、3回スラッグ成形して、持続性セファレキシン製剤を得た。

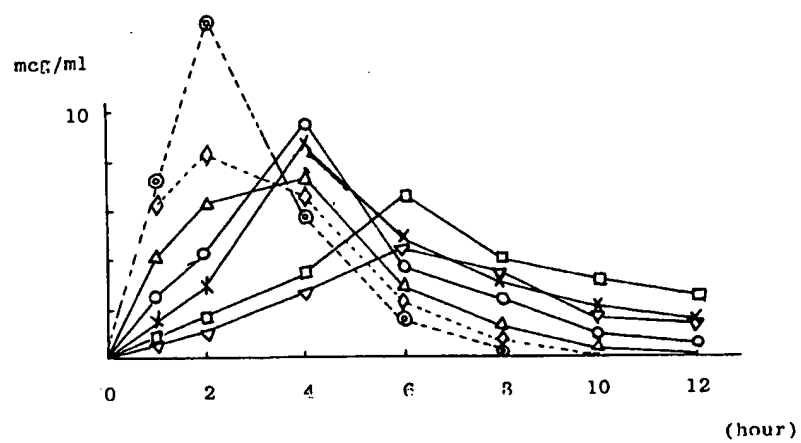
4 図面の簡単な説明

第1図は、第1表に示す各組成のセファレキシン錠による血中濃度を示す。

特許出願人 東洋薬造株式会社

代表者 伊 東 富 士 馬

第 1 図



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.